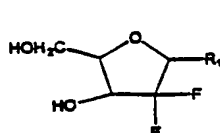




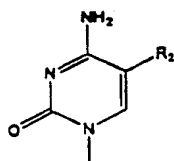
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/70		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/52514 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Oktober 1999 (21.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT99/00093 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. April 1999 (14.04.99) (30) Prioritätsdaten: A 636/98 14. April 1998 (14.04.98) AT (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). ELI LILLY GES.MBH [AT/AT]; Barichgasse 40-42, A-1031 Wien (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MARGREITER, Raimund [AT/AT]; Dorfplatz 27, A-6103 Reith b. Seefeld (AT). KONWALINKA, Günther [AT/AT]; Luis-Zuegg-Strasse 2, A-6020 Innsbruck (AT). (74) Anwälte: SCHWARZ, Albin usw.; Wipplingerstrasse 32/22, A-1010 Wien (AT).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, TR, UA, US, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 6. Juli 2000 (06.07.00)	

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND COMBINATION PREPARATION FOR IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

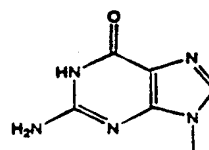
(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG UND KOMBINATIONSPRÄPARATE ZUR IMMUNOSUPPRESSIVEN THERAPIE



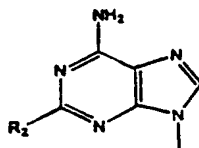
(I)



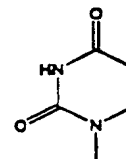
(a)



(b)



(c)



(d)

(57) Abstract

The invention relates to the use of a compound of formula (I), wherein R₁ is a base defined by one of the formulae (a), (b), (c) and (d), and R₂ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, bromine, fluorine, chlorine or iodine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for producing a medicament for immunosuppressive therapy of the human or animal body. The invention also relates to combination preparations with cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolatemofetil, daclizumab, rapamycin and/or one or more corticosteroids

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin R₁ eine durch eine der Formeln (a), (b), (c), oder (d), definierte Base ist und R₂ Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, Brom, Fluor, Chlor oder Iod ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur immunsuppressiven Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers zur Verfügung. Weiterhin werden kombinationspräparate mit Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und/oder einem oder mehreren Corticosteroid(en) beansprucht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No

PCT/AT 99/00093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 345 751 A (MERRELL DOW PHARMA) 13 December 1989 (1989-12-13) abstract page 2, line 1 -page 6, line 23; claims 1-6; table 1 --- -/--	1,2,4,6, 7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents.

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2000

Date of mailing of the international search report

13.03.00

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 99/00093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BIANCHI ET AL.: "Inhibition of ribonucleotide reductase by 2'-substituted deoxycytidine analogs: Possible application in AIDS treatment"</p> <p>PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S.A., vol. 91, no. 18, 1994, pages 8403-8407, XP002117871</p> <p>abstract</p> <p>page 8403, column 1 -column 2, paragraph 4; example 2; table 2</p> <p>page 8405, column 2, paragraph 3</p> <p>page 8406, column 2, paragraph 6 -page 8407, column 1</p> <p>---</p>	1,4,6,7
P,X	<p>ALVINO ET AL.: "2'-2'-Difluorodeoxycytidine: In Vitro Effects on Cell-Mediated Immune Response"</p> <p>ANTICANCER RESEARCH, vol. 18, no. 5a, 1998, pages 3597-3602, XP002117872</p> <p>abstract</p> <p>page 3597, column 1 -column 2, paragraph 4</p> <p>page 3599, column 1 -page 3601, column 2, paragraph 2</p> <p>---</p>	1-7
X	<p>DAIKELER T. ET AL: "The influence of gemcitabine on the CD4/CD8 ratio in patients with solid tumours."</p> <p>ONCOLOGY REPORTS, (1997) 4/3 (561-564)., XP002117873</p> <p>abstract; table 1</p> <p>page 562, column 2, paragraph 2 -page 563, column 2, paragraph 4</p> <p>---</p>	1-7
X	<p>BORCHMANN P. ET AL: "New drugs in the treatment of Hodgkin's disease."</p> <p>ANNALS OF ONCOLOGY, (1998) 9/SUPPL. 5 (S103-S108)., XP002117874</p> <p>abstract</p> <p>page 105, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 2</p> <p>---</p>	1,2,4,6,7
X	<p>CORY ET AL.: "Effects of 2',2'-Difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) on Wild Type and Variant Mouse Leukemia L1210 Cells."</p> <p>ONCOL. RES., vol. 5, no. 2, 1993, pages 59-63, XP002117875</p> <p>page 60, column 2, paragraph 3 -page 61, column 2, paragraph 1; figure 1; table 1</p> <p>abstract</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1,2,4-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 99/00093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 184 365 A (LILLY CO ELI) 11 June 1986 (1986-06-11) page 39, line 25 -page 46, line 14; claims 1-10; examples 1-7; tables 1-3 ----	1,2,4-7
X	VON HOFF D.D. ET AL: "Advances in the treatment of patients with pancreatic cancer: Improvement in symptoms and survival time." BRITISH JOURNAL OF CANCER, (1998) 78/SUPPL. 3 (9-13)., XP002117876 abstract; figure 1; table 1 ----	1,2,4,6, 7
X	BYRD J C ET AL: "Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: Now is the time for a reassessment of therapeutic goals" SEMINARS IN ONCOLOGY, vol. 25, no. 1, February 1998 (1998-02), pages 65-74, XP002104744 abstract page 70, column 2, paragraph 3 -page 71, column 1, paragraph 1 ----	1,2,4-7
X	MICHAEL M. ET AL: "Clinical experience with gemcitabine in pancreatic carcinoma." ONCOLOGY, (1997) 11/11 (1615-1622)., XP002117877 abstract page 1617, column 3, paragraph 5 -page 1618, column 3, paragraph 5 ----	1,2,4-7
X	GANDHI V. ET AL: "Modulation of arabinosylcytosine metabolism during leukemia therapy." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, (1995) 370/- (119-124)., XP002117878 page 122, paragraph 4 ----	1,2,4-7
X	GRUNEWALD R ET AL: "Pharmacologically directed design of the dose rate and schedule of 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) administration in leukemia." CANCER RESEARCH, (1990 NOV 1) 50 (21) 6823-6., XP002117879 abstract ----	1,2,4-7
X	MALAYERI R ET AL: "Delayed anemia and thrombocytopenia after treatment with gemcitabine 'letter!." JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, (1997 AUG 6) 89 (15) 1164., XP002117880 page 1164 ----- -/--	1,2,4-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Patent Application No.

PCT/AT 99/00093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOTRA ET AL.: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L-erythro-pentafuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM., vol. 40, no. 22, 1997, pages 3635-3644, XP002117881 abstract page 3635, column 2, paragraph 2 see scheme 1 figure 1; table 1	1,2,4-7
X	CARMICHAEL J. ET AL.: "Advanced Breast Cancer: Investigational Role of Gemcitabine" EUR. J. CANCER, vol. 33, no. suppl. 1, 1997, pages S27-S30, XP002117882 abstract	1,3
P,X	VANDER ELS, N.J.; MILLER, V.: "Successful treatment of gemcitabine toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy" CHEST, vol. 114, no. 6, 1998, pages 1779-1781, XP002117894 page 1779, paragraph 1	10-15
X	EP 0 576 227 A (LILLY CO ELI) 29 December 1993 (1993-12-29) abstract page 2, line 15 -page 5, line 54; examples 1-16; tables 1,2 page 13, line 9 -page 16, line 23; claims 1-10	1,2,4
X	EP 0 328 345 A (LILLY CO ELI) 16 August 1989 (1989-08-16) claims 4,5	1,2,4
X	KOTRA, LAKSHMI P. ET AL: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L-erythro-pentofuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM. (1997), 40(22), 3635-3644, XP000867642 abstract page 3635, column 1-2 scheme 2 table 1	1,2,4

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/AT 99/00093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>XIANG, YUEJUN ET. AL.: "SYNTHESIS AND ANTI-HIV ACTIVITIES OF 2'-DEOXY-2',2''-DIFLUORO-BETA-L-RIBOFURANO SYL-PYRIMIDINE AND PURINE NUCLEOSIDES." BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 5, no. 7, 1995, pages 743-748, XP002130446 scheme 2 abstract; table 1</p>	1,2,4
X	<p>HERTEL, L. W. ET AL.: "Synthesis, cytotoxicity and metabolism of the 2',2'-difluoro analogs of deoxyadenosine (dFdA) and deoxyguanosine (dFdG)" NUCLEOSIDES NUCLEOTIDES (1989), VOLUME DATE 1988. 8(5-6), 951-5, XP002130447 scheme 1-2 abstract; figure 1</p>	1,2,4
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 8, 19 February 1996 (1996-02-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 75742, ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" XP002130448 abstract</p>	1,2,4
X	<p>& ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" SEMIN. ONCOL., vol. 22, no. 4 (suppl. 11), 1995, page 54-60 abstract</p>	1,2,4
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 8, 19 February 1996 (1996-02-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 75743, GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." XP002130449 abstract</p>	1,2,4
X	<p>& GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." SEMIN. ONCOL., vol. 22, no. 4 (Suppl. 11), 1995, pages 61-67, abstract</p>	1,2,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AT 99/00093

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continued from field I.2

Patent claim nos. 1, 4 relate to a disproportionately high number of possible uses, only a small proportion of which are supported by the description within the meaning of PCT Art. 6 and/or are disclosed in the patent application within the meaning of PCT Art.5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the necessary disclosure to the extent that a meaningful search of the entire scope of protection sought seems impossible. The search was therefore focussed on those parts of the patent claims which are supported and disclosed within the meanings above, i.e. those parts relating to the use of the compounds as a medicament for treating lymphomas (lymphocyte proliferation inhibitor) and as an immunosuppressive for transplantations, and for treating the specifically named diseases in claim no. 4; in relation to the general inventive idea.

The applicant is advised that patent claims or parts of patent claims relating to inventions for which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Art. 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in keeping with the procedure mentioned in PCT Chapter II.

1. Claim nos.: 1-5 (in part), 6-9, 10 (in part), 11, 12, 13 (in part), 14, 15

Use of compounds of formula (I), wherein R1 is substituted cytidine or uridine, in conjunction with the treatment of the diseases cited below, and pharmaceutical compositions containing these compounds or their pharmaceutically acceptable salts and one or more compounds selected from the group comprising cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolate mofetil, daclizumab, rapamycin and one or more corticosteroids, and a pharmaceutically acceptable corresponding support, extender or vehicle.

2. Claim nos: 1-5 (in part) 6-9, 10 (in part), 11, 12, 13 (in part), 14, 15

Use of compounds of formula (I), wherein R1 is substituted adenine or guanosine, in conjunction with the treatment of the diseases cited below, and pharmaceutical compositions containing these compounds or their pharmaceutically acceptable salts and one or more compounds selected from the group comprising cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolate mofetil, daclizumab, rapamycin and one or more corticosteroids, and a pharmaceutically acceptable corresponding support, extender or vehicle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 99/00093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0345751 A	13-12-1989	JP 2032093 A	01-02-1990
EP 0184365 A	11-06-1986	AT 92499 T	15-08-1993
		AU 581269 B	16-02-1989
		AU 5055585 A	12-06-1986
		CA 1264738 A	23-01-1990
		CN 1020194 B	31-03-1993
		CY 1806 A	08-09-1995
		DE 3587500 A	09-09-1993
		DE 3587500 T	16-12-1993
		DK 549685 A, B,	05-06-1986
		EG 17765 A	30-08-1990
		ES 549547 A	01-08-1987
		GR 852858 A	28-03-1986
		HK 113693 A	29-10-1993
		HU 39188 A, B	28-08-1986
		IE 60328 B	29-06-1994
		IL 77133 A	31-01-1991
		JP 1912674 C	09-03-1995
		JP 6037394 B	18-05-1994
		JP 61148193 A	05-07-1986
		KR 8903426 B	20-09-1989
		KR 8903439 B	21-09-1989
		NZ 214364 A	29-11-1988
		PH 23172 A	19-05-1989
		PT 81559 A, B	01-12-1985
		US 5061793 A	29-10-1991
		US 5464826 A	07-11-1995
		ZA 8509008 A	29-07-1987
EP 0576227 A	29-12-1993	AU 4134793 A	23-12-1993
		BR 9302433 A	11-01-1994
		CA 2098876 A	23-12-1993
		CN 1084178 A	23-03-1994
		CZ 9301232 A	16-03-1994
		FI 932868 A	23-12-1993
		HU 64553 A	28-01-1994
		JP 6056877 A	01-03-1994
		MX 9303709 A	31-05-1994
		NO 932287 A	23-12-1993
		PL 299412 A	27-12-1993
EP 0328345 A	16-08-1989	US 4914028 A	03-04-1990
		CA 1339644 A	27-01-1998
		DE 68922507 D	14-06-1995
		DE 68922507 T	05-10-1995
		ES 2071653 T	01-07-1995
		JP 1246297 A	02-10-1989
		JP 2744454 B	28-04-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00093

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPC 6 A61K31/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPC 6 A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 345 751 A (MERRELL DOW PHARMA) 13. Dezember 1989 (1989-12-13) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1 - Seite 6, Zeile 23; Ansprüche 1-6; Tabelle 1 --- -/-	1, 2, 4, 6, 7

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14 Februar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13.03.00

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Telefaxnr.

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

Telefonnr.

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>BIANCHI ET AL.: "Inhibition of ribonucleotide reductase by 2'-substituted deoxycytidine analogs: Possible application in AIDS treatment" PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S.A., Band 91, no.18, 1994, seite 8403-8407, XP002117871 Zusammenfassung Seite 8403, Spalte 1 - Spalte 2, Abschnitt 4; Beispiele 2; Tabelle 2 Seite 8405, Spalte 2, Abschnitt 3 Seite 8406, Spalte 2, Abschnitt 6 - Seite 8407. Spalte 1</p>	1,4,6,7
P,X	<p>ALVINO ET AL.: "2'-2'-Difluorodeoxycytidine: In Vitro Effects on Cell-Mediated Immune Response" ANTICANCER RESEARCH, Band 18, no. 5a, 1998, Seiten 3597-3602, XP002117872 Zusammenfassung Seite 3597, Spalte 1 - Spalte 2, Abschnitt 4 Seite 3599, Spalte 1 - Seite 3601, Spalte 2, Abschnitt 2</p>	1-7
X	<p>DAIKELER T. ET AL: "The influence of gemcitabine on the CD4/CD8 ratio in patients with solid tumours." ONCOLOGY REPORTS, (1997) 4/3 (561-564).. XP002117873 Zusammenfassung; Tabelle 1 Seite 562, Spalte 2, Abschnitt 2 - Seite 563, Spalte 2, Abschnitt 4</p>	1-7
X	<p>BORCHMANN P. ET AL: "New drugs in the treatment of Hodgkin's disease." ANNALS OF ONCOLOGY, (1998) 9/SUPPL. 5 (S103-S108).. XP002117874 Zusammenfassung Seite 105, Spalte 1, Abschnitt 3 - Spalte 2, Abschnitt 2</p>	1,2,4,6,7
X	<p>CORY ET AL.: "Effects of 2'.2'-Difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) on Wild Type and Variant Mouse Leukemia L1210 Cells." ONCOL. RES., Band 5. no. 2, 1993, Seiten 59-63, XP002117875 Seite 60, Spalte 2, Abschnitt 3 - Seite 61, Spalte 2, Abschnitt 1; Figur 1; Tabelle 1, Zusammenfassung</p>	1,2,4-7

-/--

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 184 365 A (LILLY CO ELI) 11.Juni 1986 (1986-06-11) Seite 39, Zeile 25 - Seite 46, Zeile 14; Ansprüche 1-10; Beispiele 1-7; Tabellen 1-3	1,2,4-7
X	VON HOFF D.D. ET AL: "Advances in the treatment of patients with pancreatic cancer: Improvement in symptoms and survival time." BRITISH JOURNAL OF CANCER, (1998) 78/SUPPL. 3 (9-13).., XP002117876 Zusammenfassung; Figur 1; Tabelle 1	1,2,4,6, 7
X	BYRD J C ET AL: "Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: Now is the time for a reassessment of therapeutic goals" SEMINARS IN ONCOLOGY, Band 25. no. 1, Februar 1998 (1998.02), pages 65-74, XP002104744 abstract Seite 70, Spalte 2, Abschnitt 3 - Seite 71, Spalte 1, Abschnitt 1	1,2,4-7
X	MICHAEL M. ET AL: "Clinical experience with gemcitabine in pancreatic carcinoma." ONCOLOGY, (1997) 11/11 (1615-1622).., XP002117877 Zusammenfassung Seite 1617, Spalte 3, Abschnitt 5 - Seite 1618, Spalte 3, Abschnitt 5	1,2,4-7
X	GANDHI V. ET AL: "Modulation of arabinosylcytosine metabolism during leukemia therapy." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, (1995) 370/- (119-124).., XP002117878 Seite 122, Abschnitt 4	1,2,4-7
X	GRUNEWALD R ET AL: "Pharmacologically directed design of the dose rate and schedule of 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) administration in leukemia." CANCER RESEARCH, (1990 NOV 1) 50 (21) 6823-6.., XP002117879 Zusammenfassung	1,2,4-7
X	MALAYERI R ET AL: "Delayed anemia and thrombocytopenia after treatment with gemcitabine 'letter!'" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, (1997 AUG 6) 89 (15) 1164.., XP002117880 Seite 1164	1,2,4-7

-/--

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KOTRA ET AL.: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L-erythro-pentafuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM., Band 40, no. 22, 1997, Seiten 3635-3644, XP002117881 Zusammenfassung, Seite 3635, Spalte 2, Abschnitt 2, Siehe Schema 1, Figur 1; Tabelle 1 ---	1,2,4-7
X	CARMICHAEL J. ET AL.: "Advanced Breast Cancer: Investigational Role of Gemcitabine" EUR. J. CANCER, Band 33, no Zusatz 1, 1997, Seiten S27-S30, XP002117882 Zusammenfassung ---	1,3
P,X	VANDER ELS, N.J.; MILLER, V.: "Successful treatment of gemcitabine toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy" CHEST, Band 114, no.6, 1998, Seiten 1779-1781, XP002117894 Seite 1779, Abschnitt 1 ---	10-15
X	EP 0 576 227 A (LILLY CO ELI) 29 December 1993 (1993-12-29) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 54; Beispiele 1-16; tabellen 1,2 Seite 13, Zeile 9 - Seite 16, Zeile 23; Ansprüche 1-10 ---	1,2,4
X	EP 0 328 345 A (LILLY CO ELI) 16. August 1989(1989-08-16) Ansprüche 4,5 ---	1,2,4
X	KOTRA, LAKSHMI P. ET AL: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L-erythro-pentofuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM. (1997), 40(22), 3635-3644, XP000867642 Zusammenfassung Seite 3635, Spalte 1 und 2 Schema 2 Tabelle 1 ---	1,2,4
	---	-/--

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>XIANG, YUEJUN ET. AL.: "SYNTHESIS AND ANTI-HIV ACTIVITIES OF 2'-DEOXY-2',2''-DIFLOURO-BETA-L-RIBOFURANO SYL-PYRIMIDINE AND PURINE NUCLEOSIDES." BIOORG. MED. CHEM. LETT., Band 5, no.7, 1995, Seiten 743-748, XP002130446 Schema 2 Zusammenfassung; Tabelle 1</p>	1,2,4
X	<p>HERTEL, L. W. ET AL: "Synthesis, cytotoxicity and metabolism of the 2',2'-difluoro analogs of deoxyadenosine (dFdA) and deoxyguanosine (dFdG)" NUCLEOSIDES NUCLEOTIDES (1989), VOLUME DATE 1988. 8(5-6), 951-5. XP002130447 Schema 1 und 2 Zusammenfassung; Figu 1</p>	1,2,4
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 124, no.8. 19. Februar 1996 (1996.02.19) Columbus, Ohio, US: Zusammenfassung no 75742, ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" XP002130448 Zusammenfassung</p>	1,2,4
X	<p>& ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" SEMIN. ONCOL., Band 22, no 4 (Zusatz 11), 1995, Seiten 54-60 Zusammenfassung</p>	1,2,4
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 8, 19. Februar 1996 (1996.02.19) Columbus, Ohio, US; Zusammenfassung no. 75743, GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." XP002130449 Zusammenfassung</p>	1,2,4
X	<p>& GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." SEMIN. ONCOL., Band 22, no.4 (Zusatz 11), 1995, Seiten 61-67, Zusammenfassung</p>	1,2,4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

...ationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/ 00093

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

Siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☒ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT 99/00093

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1,4 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verwendungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verwendung der Verbindungen als Medikament zur Behandlung vom Lymphom (Lymphozytenproliferationsinhibitor) und Immunosuppressivum bei Transplantationen, der in Anspruch 4 spezifisch genannten Krankheiten, und der allgemeinen Idee die der Anmeldung unterliegt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

1. Ansprüche: 1-5 (teilweise), 6-9,10 (teilweise), 11,12,13 (teilweise),14,15

Verwendung von Verbindungen der Formel I worin R1 substituiertes Cytidin oder Uridin ist, im Zusammenhang mit der Behandlung untengennanter Krankheiten sowie pharmazeutische Zusammenstellungen, die diese Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, und eines oder mehrere Verbindungen die aus der Gruppe bestehend aus Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) ausgewählt sind, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, einem Streckmittel oder ein Vehikel dafür enthalten.

2. Ansprüche: 1-5 (teilweise), 6-9, 10 (teilweise), 11,12,13 (teilweise),14,15

Verwendung von Verbindungen der Formel i worin R1 substituiertes Adenin oder Guanosin ist, im Zusammenhang mit der Behandlung untengennanter Krankheiten sowie pharmazeutische Zusammenstellungen, die diese Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, und eines oder mehrere Verbindungen die aus der Gruppe bestehend aus Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) ausgewählt sind, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, einem Streckmittel oder ein Vehikel dafür enthalten.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00093

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0345751	A	13-12-1989	JP	2032093 A	01-02-1990
EP 0184365	A	11-06-1986	AT	92499 T	15-08-1993
			AU	581269 B	16-02-1989
			AU	5055585 A	12-06-1986
			CA	1264738 A	23-01-1990
			CN	1020194 B	31-03-1993
			CY	1806 A	08-09-1995
			DE	3587500 A	09-09-1993
			DE	3587500 T	16-12-1993
			DK	549685 A,B,	05-06-1986
			EG	17765 A	30-08-1990
			ES	549547 A	01-08-1987
			GR	852858 A	28-03-1986
			HK	113693 A	29-10-1993
			HU	39188 A,B	28-08-1986
			IE	60328 B	29-06-1994
			IL	77133 A	31-01-1991
			JP	1912674 C	09-03-1995
			JP	6037394 B	18-05-1994
			JP	61148193 A	05-07-1986
			KR	8903426 B	20-09-1989
			KR	8903439 B	21-09-1989
			NZ	214364 A	29-11-1988
			PH	23172 A	19-05-1989
			PT	81559 A,B	01-12-1985
			US	5061793 A	29-10-1991
			US	5464826 A	07-11-1995
			ZA	8509008 A	29-07-1987
EP 0576227	A	29-12-1993	AU	4134793 A	23-12-1993
			BR	9302433 A	11-01-1994
			CA	2098876 A	23-12-1993
			CN	1084178 A	23-03-1994
			CZ	9301232 A	16-03-1994
			FI	932868 A	23-12-1993
			HU	64553 A	28-01-1994
			JP	6056877 A	01-03-1994
			MX	9303709 A	31-05-1994
			NO	932287 A	23-12-1993
			PL	299412 A	27-12-1993
EP 0328345	A	16-08-1989	US	4914028 A	03-04-1990
			CA	1339644 A	27-01-1998
			DE	68922507 D	14-06-1995
			DE	68922507 T	05-10-1995
			ES	2071653 T	01-07-1995
			JP	1246297 A	02-10-1989
			JP	2744454 B	28-04-1998